

第31回抗悪性腫瘍開発フォーラム

「プレジジョンメディシン時代の臨床開発とその体制」

イントロダクション



国立がん研究センター東病院
消化管内科・科長 吉野孝之



第31回抗悪性腫瘍薬開発フォーラム

『プレジジョンメディシン時代の臨床開発とその体制』

標的分子に基づく治療薬選択の臨床的意義が明らかとなり、罹患率の高いがん腫でも標的分子により5%未満の小集団（稀少フラクション）になる一方、分子生物学的特徴が類似した固形がんを対象に臓器横断的臨床開発が行われている。つまり集団の再編成が進んでいる。このように細分化（稀少フラクションまたは希少がん）・再編成（臓器横断的固形がん）された集団において臨床的有用性をどのように検証し、薬事承認に繋げるかという難題に直面している。その解決案として、疾患レジストリの構築、Umbrella/Basket typeの臨床試験、新たな試験デザインの統計的側面の再検討などの試みがすでに始まっている。さらに、最近の臨床開発はリッチなトランスレーショナル研究が必須となっている。今回は、プレジジョンメディシン時代の臨床開発とその体制における諸問題を明らかにし、日本が世界をリードする臨床開発を行うためには、産学官から第一人者が一堂に集まり最良の解決策を探りたい。

第31回抗悪性腫瘍薬開発フォーラム
実行委員長 吉野 孝之
国立がん研究センター東病院

プログラム

1. 開会（挨拶）		5分
13:00-13:05	門田 守人（がん研究会）	
2. イントロダクション		5
司会：齋藤宏暢（製薬協/第一三共）、松嶋知広（製薬協/エーザイ）		
13:05-13:10	イントロダクション 吉野 孝之（国立がんセ東病院）	5
3. 第一部 稀少がん（フラクション）の臨床開発		100
13:10-13:40	Master Key Projectの進捗と希少がんに関するアカデミア主導の臨床開発 沖田 南都子（国立がんセ中央病院）	30
13:40-14:10	SCRUM-Japan MONSTAR-SCREENでの臨床開発 -大腸がんに焦点を当て- 吉野 孝之（国立がんセ東病院）	30
14:10-14:40	LC-SCRUM-Asiaに基づいた臨床開発 後藤 功一（国立がんセ東病院）	30
14:40-14:50	休憩	10
4. 第二部 臓器横断的な臨床開発（tumor-agnostic approach）		100
司会：齋藤宏暢、柳澤学（製薬協/エーザイ）		
14:50-15:20	Tumor Mutational Burden: Assay Concordance and Implications for Clinical Development Mark Stewart（Friends of Cancer Research）	30
15:20-15:50	Growth and Challenges in Tumor Agnostic CDx Development David Fabrizio（Foundation Medicine Inc.）	30
15:50-16:20	臓器横断的なコンパニオン診断薬等の開発に対するPMDAの考え 矢花 直幸（医薬品医療機器総合機構（PMDA））	30
16:20-16:30	休憩	10
5. 総合討論		60
司会：吉野孝之、松嶋知広		
16:30-17:30	特別発言：永井純正（京都大学） パネリスト：沖田南都子（国立がんセ中央）、後藤功一（国立がんセ東）、永井純正（京都大学）、矢花直幸（PMDA）、柳原玲子（PMDA）	60

日米欧の審査制度

日本の審査制度が、FDA、EMAのどの制度に該当するか？完全に一致はしませんが・・・（示した年は、制定された時期）

MHLW/PMDA	FDA	EMA
希少疾病用医薬品 1993年 （審査期間 9か月）	Orphan 1983年	Orphan 2000年
優先審査 1993年 （審査期間 9か月）	Priority Review 1992年 （審査期間 6ヶ月）	Accelerated Assessment 2004年 （審査期間：意見の提出 150日）
先駆的医薬品等指定制度 （先駆け審査指定制度） 2015年試行→2019年法制化 （審査期間 6ヶ月）	Fast Track 1997年	PRIME 2016年
	Breakthrough Therapy 2012年	
条件付き承認制度 （条件付き早期承認制度） 2017年試行→2019年法制化 （審査期間 6ヶ月）	Accelerated Approval （1992年）2012年法制化	Conditional Marketing Authorisation 2006年
		Exceptional Circumstances 2005年

日米欧のオーファン指定制度

	日本	FDA	EMA
対象	<ul style="list-style-type: none"> ・日本において5万人未満あるいは指定難病 ・重篤な疾病を対象、特に医療上の必要性が高い －代替する適切な医薬品又は治療法が無いこと。 －既存の医薬品と比較して著しく高い有効性又は安全性が期待されること。 ・対象疾患に対して、使用する理論的根拠があり、その開発計画が妥当である 	<ul style="list-style-type: none"> ・USで患者数20万人未満の疾患 ・あるいはUSで20万人以上、しかし開発経費が回収できるという期待が無い場合 	<ul style="list-style-type: none"> ・EUにおいて対象が1万人中5人以下、または医薬品開発に必要な投資に対する十分なりターンを生み出す可能性が低い ・生命を脅かす、または慢性的消耗性疾患 ・治療法がなく、ある場合でも大きなベネフィットが無い
指定にあたり特記事項	<p>臨床試験第Ⅰ相後半、第Ⅱ相前半の段階で、それまでの非臨床・臨床のデータをもとに開発の可能性を説明することが望ましい。(海外において既に承認がなされている、臨床研究などにより既に十分なデータが存在する場合等を除く)</p> <p>海外でオーファン承認をされていても、そのことのみをもって指定の可否の判断は行うものでなく、他の場合と同様に指定基準を満たしているかを判断(申請の際に海外データを用いることは可能であり、それらデータが指定基準を満たせば、国内における臨床開発の開始に先立って指定される場合もある。)</p>	<p>科学的根拠は希少疾患の治療、予防、または診断における臨床データ</p> <p>ヒトのデータが無い場合、動物モデルの非臨床データでサポートされる可能性もあり。ヒトのデータも無く、関連する動物モデルが存在しない場合、疾患の病因、薬剤の明確な説明、疾患に固有の作用機序、及びサポートするin vitroデータなどの代替データを考慮する。</p>	<p>スポンサーは医薬品の開発のどの段階でも申請を提出できる。</p> <p>指定の目的で、および提案された状態での製品の開発の理論的根拠を示すために、いくつかの予備的な非臨床および/または臨床データが一般的に必要とされる。</p>
優先審査	あり (審査期間：通常の12ヶ月⇒9ヶ月に短縮)	別途Priority Review指定が必要。	自動的にAccelerated assessmentにはならない。申請が必要。
データの市場独占	最長10年(但し再審査期間として)	7年間の市場独占	10年間の市場独占(小児効能では+2年)

*日米欧規制当局のHPに掲載された通知等の情報、日本の希少疾病用医薬品ガイドより

製薬協におけるアンケート結果（2020年9月実施、58社回答）（ニュース記事より*）

PhRMA/EFPIA合同調査結果（2020年、2021年）（RS学会**）

日本	US	その他
<ul style="list-style-type: none"> 日本において5万人未満あるいは指定難病 重篤な疾病を対象、特に医療上の必要性が 	<ul style="list-style-type: none"> US あるい が回収 	<p>過去10年に指定を受けられなかった品目：計86品目（全191申請中）</p> <p><理由> 医療上の必要性</p> <ul style="list-style-type: none"> 提出データでは、既存薬、既存治療と比べて著しく高い有効性・安全性を示しているとは言えない。 既存薬と直接比較した試験データが無い 既存薬と比較して著しく高い有効性や安全性を検証試験で示す必要がある
<p><理由> 指定を受けられなかった3つのうち2つでは、<u>既存薬との比較データの必要性</u></p>		
<p>臨床試験第Ⅰ相後半、第Ⅱ相前半の段階で</p>		
<p>過去10年で指定を受けた105品目中、欧米でも73品目指定</p> <p>指定の可否を議論する根拠データ</p> <ul style="list-style-type: none"> —欧米：主に第Ⅰ相試験や第Ⅱ相試験のデータ —日本：第Ⅲ相試験 		<p>指定を受けられなかった結果…</p> <ul style="list-style-type: none"> 指定のメリットを踏まえ効能追加を検討したが断念 開発中止 日本は国際共同計画に参加できず… 開発計画が大幅に遅延 開発の優先順位が下がった
<p>日本：指定を得てから承認申請までの期間5か月以内の品目全体の60%申請間際に指定される品目が多い。</p>		<p>抗がん剤の60%（8/13）は、承認申請前にオーファン申請を実施もしくは計画。</p>

*ニュース記事：希少指定得られず開発中止～欧米並みの指定基準要望 | 薬剤師のエネルギーチャージ 薬+読 (yakuyomi.jp) より

**外資系企業における開発品目の傾向 ～PhRMA/EFPIA合同調査結果より～
http://www.phrma-jp.org/wordpress/wp-content/uploads/2021/10/210918phrma_efpiajapan_session02.pdf

第31回抗悪性腫瘍開発フォーラム
「プレジジョンメディシン時代の臨床開発とその体制」

総合討論



国立がん研究センター東病院消化管内科・科長 吉野孝之



Feb 5th, 2022

プログラム

1. 開会（挨拶）		5分
13:00-13:05	門田 守人（がん研究会）	
2. イントロダクション		5
司会：齋藤宏暢（製薬協/第一三共）、松嶋知広（製薬協/エーザイ）		
13:05-13:10	イントロダクション 吉野 孝之（国立がんセンター東病院）	5
3. 第一部 希少がん（フラクション）の臨床開発		100
13:10-13:40	Master Key Projectの進捗と希少がんに関するアカデミア主導の臨床開発 沖田 南都子（国立がんセンター中央病院）	30
13:40-14:10	SCRUM-Japan MONSTAR-SCREENでの臨床開発 -大腸がんに焦点を当て- 吉野 孝之（国立がんセンター東病院）	30
14:10-14:40	LC-SCRUM-Asiaに基づいた臨床開発 後藤 功一（国立がんセンター東病院）	30
14:40-14:50	休憩	10
4. 第二部 臓器横断的な臨床開発（tumor-agnostic approach）		100
司会：齋藤宏暢、柳澤学（製薬協/エーザイ）		
14:50-15:20	Tumor Mutational Burden: Assay Concordance and Implications for Clinical Development Mark Stewart（Friends of Cancer Research）	30
15:20-15:50	Growth and Challenges in Tumor Agnostic CDx Development David Fabrizio（Foundation Medicine Inc.）	30
15:50-16:20	臓器横断的なコンパニオン診断薬等の開発に対するPMDAの考え 矢花 直幸（医薬品医療機器総合機構（PMDA））	30
16:20-16:30	休憩	10
5. 総合討論		60
司会：吉野孝之、松嶋知広		
16:30-17:30	特別発言：永井純正（京都大学） パネリスト：沖田南都子（国立がんセンター中央）、後藤功一（国立がんセンター東）、永井純正（京都大学）、矢花直幸（PMDA）、柳原玲子（PMDA）	60

必要な患者さんに速やかに届くために・・・希少疾患に対する新薬開発促進に何が必要か？

● オーフアン指定制度の問題

オーファン指定が遅い。現状、承認申請直前に指定されている品目が多い。開発の早い段階から指定は出来ないのか？

- 指定要件「特に医療上の必要性が高い」に関して
 - ✓ 既存薬と比較して著しく高い有効性や安全性を示す**POC/検証試験が必要か？**
 - ✓ **日本人データが必要か？**

● オーフアンドラッグ・ラグが起こっている？

- 国内未承認薬のうち、国内開発情報の無い品目が増えている*。
要因の一つ：日本法人や国内管理人を持たない新興企業
(多くは米国発祥) が多くの抗がん剤開発を担っている。

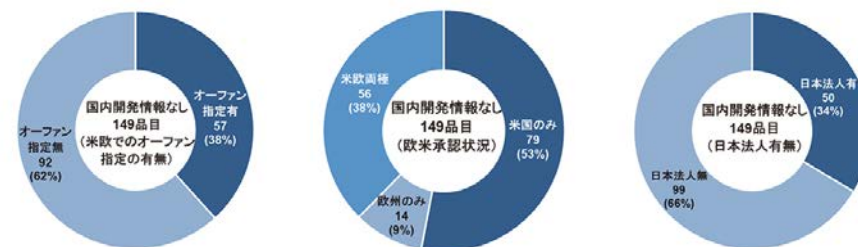
日本での開発が実施されていない実態

- 新興企業（ベンチャー）がオーファン指定を受けにくい状況？
(オーファン指定 薬機法第77条「製造販売をしようとする者から申請があったとき」と規定)
→ どうしたら日本での開発を呼び込めるか？

● 希少フラクションを他の希少疾患と一緒に考えてよいのか？

- 現在、臨床エビデンス創出は手段が多様化している。
→ **RWD/RWEを根拠データとして積極的に利用できないか？**

図6 国内未承認薬のうち、国内開発情報のない品目の特徴（2020年12月末時点）



*製薬協資料より、<https://www.jpma.or.jp/opir/news/063/08.html>

希少がんと希少フラクションの承認制度・CDx開発における懸案事項

<承認制度>

- 希少がんの場合、希少疾患・Orphan制度（迅速審査・優先権付与）はがん種毎に適応されている
- がん種横断的希少フラクションをターゲットとした薬剤においては、現状、以下の承認制度に基づく迅速審査が行われている
- ✓ FDAではFast Track/Breakthrough Therapy指定→ Accelerated Approval
- ✓ EMAではPRIME指定に基づくConditional Marketing Authorization
- ✓ 日本では先駆的医薬品等指定制度→優先審査
 - 希少フラクションのがん種を合計すると、患者数がOrphan制度の基準を超える可能性がある

<CDx開発と承認>

- 希少がんを対象とした分子標的薬については、がん種毎にCDx承認取得
- がん種横断的希少フラクションをターゲットとした薬剤のCDx承認実績は少なく、申請方針については当局と企業との協議が重要となる（横断的CDx申請 or がん種毎のCDx申請）
- 希少フラクションにおけるがん不均一性から、1分子標的薬1CDxではなく、併用療法への適応も勘案した網羅的解析（NGS）による診断法の承認も望まれる